



UNIVERSITY  
OF TAMPERE

This document has been downloaded from  
Tampub – The Institutional Repository of University of Tampere

The permanent address of the publication is <http://urn.fi/URN:NBN:fi:uta-201210301072>

Author(s):	Visakorpi, Tapio
Title:	Mitä uutta eturauhassyövän molekyylibiologiassa?
Year:	2011
Journal Title:	Duodecim
Vol and number:	127 : 6
Pages:	587-589
ISSN:	0012-7183
Discipline:	Biomedicine; Cancers
School /Other Unit:	Institute of Biomedical Technology
Item Type:	Journal Article
Language:	fi
URN:	URN:NBN:fi:uta-201210301072
URL:	<a href="http://www.terveysportti.fi/xmedia/duo/duo99416.pdf">http://www.terveysportti.fi/xmedia/duo/duo99416.pdf</a>

All material supplied via TamPub is protected by copyright and other intellectual property rights, and duplication or sale of all part of any of the repository collections is not permitted, except that material may be duplicated by you for your research use or educational purposes in electronic or print form. You must obtain permission for any other use. Electronic or print copies may not be offered, whether for sale or otherwise to anyone who is not an authorized user.

Ovatko androgeenit kaiken takana?

## Mitä uutta eturauhassyövän molekyylibiologiassa?

**K**eskeisiä kysymyksiä eturauhassyövän hoidossa ovat aktiivista hoitoa vaativan aggressiivisen tautimuodon tunnistaminen ja kastreatioresistentin syövän hoito. Nämä kysymykset ovat hallinneet jo pitkään eturauhassyöpätutkimusta, ilman, että niihin olisi saatu lopullisia vastauksia. Molekyylibiologinen ja -geneettinen tutkimus on pyrkinyt tarkastelemaan näitä kysymyksiä mekanistisesti.

Yli puoli vuosisataa on tiedetty, että eturauhassyövän synty on riippuvainen androgeeneista (Huggins ja Hodges 1941). Tämä on tullut jälleen todistetuksi kahdessa laajassa preventiotutkimuksessa. Niissä osoitettiin, että 5 $\alpha$ -reduktaasin inhibiittorit, jotka estävät testosteronin muuttumista aktiivisemmaksi dihydrotestosteroniksi, vähentävät eturauhas-syövän esiintyvyyttä (Thompson ym. 2003, Andriole ym. 2010). Tutkimusryhmämme puolestaan osoitti 15 vuotta sitten, että androgeenireseptoria (AR) koodaava geeni on monistunut kolmasosassa kastreation aikana uusiutuneista eturauhassyövistä (Visakorpi ym. 1995). Tästä havainnoista lähti liikkeelle tutkimuslinja, joka on nyt osoittanut suurimman osan eturauhassyövistä olevan androgeeneista riippuvaisia kasvaimen varhaisesta kehityksestä potilaan kuolemaan asti. AR yliekspressoituu lähes kaikissa hoidon aikana uusiutuneissa eturauhassyövässä (Linja ym. 2001). Syövässä, joita on hoidettu antiandrogeeneilla, esiintyy puolestaan AR-pistemutaatioita, jotka muuttavat reseptorin ligandispesifisyyttä (Taplin ym. 1995). On myös esitetty, että kastreatioresistentit solut ilmentäisivät AR:n ”splice variant”-muotoja, jotka johtavat reseptoriproteiinin konstitutiiviseen aktiivisuuteen (Hu-

ym. 2009). Lisäksi on näyttöä siitä, että kastreatioresistentit solut pystyisivät tuottamaan androgeeneja kolesterolista (Montgomery ym. 2008). Löydökset näiden kahden viimeksi mainitun mekanismin osalta ovat kuitenkin ristiriitaisia, ja niistä tarvitaan lisätutkimuksia.

Miten ja miksi androgeenisignaalointi on välttämätön eturauhassyöväälle? AR on transkriptiotekijä, joka vaikuttaa satojen geenien luentaan. Eturauhasessa se stimuloi solukasvua ja myös epiteelisolujen erilaistumista. Keskeinen tutkimuskohde viimeisen vuosikymmenen aikana on ollut selvittää, mitkä AR:n säätelemät geenit ovat tärkeitä eturauhassyövän kehitykselle. Vuonna 2005 yhdysvaltalainen Arul Chinnaiyanin ryhmä (Tomlins ym.) raportoi, että eturauhassyövässä esiintyy usein *TMPRSS2*-ja *ERG*-geenien fuusiota (*TMPRSS2:ERG*). *TMPRSS2* on androgeenien säätelemä geeni. *ERG* on puolestaan transkriptiotekijä ja mahdollinen onkogeeni. Fuusion seurauksena *ERG* alkaa poikkeuksellisesti ilmentyä eturauhas-soluissa. Sitä, miten *ERG*:n aktivaatio aiheuttaa eturauhassyöpää, ei vielä täysin ymmärretä. Transgeenisessä hiirimallissa *ERG* ei yksistään pysty aiheuttamaan eturauhassyöpää (Tomlins ym. 2008). Sen sijaan yhdessä *PTEN*-kasvunrajoitegeenien puutoksen kanssa *ERG* nopeuttaa eturauhassyövän syntyä (Carver ym. 2009). Sen lisäksi, että *TMPRSS2:ERG* on androgeeneista riippuvainen, on saatu viitteitä siitä, että kyseinen fuusiogeeni itse asiassa syntyy androgeenivaikutuksen seurauksena. *TMPRSS2*- ja *ERG*-geenit sijaitsevat samassa kromosomissa kolmen miljoonan emäsparin päässä toisistaan. On esitetty, että AR:n sitoutuminen *TMPRSS2*-geenin promoottori-

alueelle tuo nämä kaksi geeniä lähelle toisiaan ja samalla paikalle rekrytoituu topoisomeraasi 2B (TOP2B), joka käynnistää DNA:n kaksois-säiekatkoksen, joka on tarpeen geenifuusion muodostumisessa (Haffner ym. 2010).

Tieto siitä, että androgeenisignaalointi on keskeinen edellytys myös kastratioresistentin syövän kasvulle, on johtanut uusien lääkemolekyylien kehittämiseen. Kaksi niistä, abirateroni ja MDV3100, ovat jo vaiheen 3 kliinisissä tutkimuksissa. Abirateroni estää androgeenisynteesireittiin kuuluvaa CYP17A1-entsyymiä. MDV3100 on puolestaan ns. superantiandrogeeni (Attard ym. 2009, Scher ym. 2010).

*TMPRSS2:ERG*-fuusiogeeniä näyttäisi esiintyvän noin 30–40 %:ssa eturauhassyövis- tä riippumatta siitä, onko tauti paikallinen vai edennyt, hoitamaton tai kastratioresistentti, ilman yhteyttä potilaan ennusteeseen (Saramäki ym. 2008, Leinonen ym. 2010).

Mitkä ovat sitten mekanismit, jotka määrittävät eturauhassyövän aggressiivisuuden? Onko kyseessä muita AR-kohdegeenejä, vai vaikuttaako aggressiivisuuteen muu kuin androgeenisignaalointireitti? Eturauhassyövässä esiintyy *TMPRSS2:ERG*:n lisäksi muitakin fuusiogeeniä, jotka aktivoivat esimerkiksi muita ERG:n sukuisia ns. ETS-transkriptiotekijöitä sekä *BRAF*-geenin (Palanisamy ym. 2010). Niitä esiintyy kuitenkin vain muutamassa prosentissa syöivistä. Tunnettujen kasvunrajoitegeenien *TP53*:n ja *PTEN*:n mutaatioita esiintyy eturauhassyövässä mutta vasta myöhäisessä vaiheessa (Porkka ja Visakorpi 2004).

Käyttäen monipuolisesti uusia genomiikan menetelmiä Taylor ym. (2010) osoittivat viime vuonna, että keskeiset eturauhassyövässä

häiriintyneet signaalointireitit ovat AR:n lisäksi RB, PI3K (PTEN) ja RAS/RAF. He myös esittivät, että kromosomien 5p-monistuma sekä 5q-, 13q- ja 18q-deleetiot ennustaisivat suurta taudin uusiutumisen riskiä prostatektomian jälkeen. Olisi siis oletettavaa, että näillä alueilla sijaitisivat taudin aggressiivisuutta määrittävät geenit. Mitkä ne ovat, ei kuitenkaan vielä tiedetä. Viime aikoina on kiinnitetty paljon huomiota proteiineja koodaavien geenien lisäksi ns. ei-koodaaviin RNA-geeneihin, kuten mikro-RNA:han (miRNA). Niiden ilmentymisen on osoitettu olevan muuttunut eturauhassyövässä (Porkka ym. 2007). Ehkäpä ne vaikuttavat eturauhassyövän aggressiivisuuteen.

Eturauhassyövässä, kuten muissakin syö- vissä, esiintyy paljon geneettisiä muutoksia. Syöpien ajatellaankin olevan geneettisesti epävakaita. Tämän puolestaan katsotaan selittävän sitä, miksi syövät tulevat helposti lääkkeille resistenteiksi. Eturauhassyövän osalta olemme kuitenkin osoittaneet, että taudin myöhäisessä vaiheessa saman potilaan eri etäpesäkkeet ovat geneettisesti yllättävän samankaltaisia (Liu ym. 2009). Tämä viittaisi siihen, että tuossa taudin vaiheessa ei enää tapahtuisi klonaalista kehitystä. Tämä antaa toivoa siitä, että kun mekanis- miin perustuvia ns. täsmälääkkeitä kehitetään, ne todennäköisesti vaikuttavat yhtä lailla kaikkiin etäpesäkkeisiin. ■



**TAPIO VISAKORPI, professori**  
Biolääketieteellisen teknologian yksikkö  
33014 Tampereen yliopisto ja TAYS

#### **SIDONNAISUUDET**

Konsulttisuopimus Orion Oyj:n kanssa.

## KIRJALLISUUTTA

- Attard G, Reid AH, A'Hern R, ym. Selective inhibition of CYP17 with abiraterone acetate is highly active in the treatment of castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:3742–8.
- Andriole GL, Bostwick DG, Brawley OW, ym. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. *N Engl J Med* 2010;362:1192–202.
- Carver BS, Tran J, Gopalan A, ym. Aberrant ERG expression cooperates with loss of PTEN to promote cancer progression in the prostate. *Nat Genet* 2009; 41:619–24.
- Hu R, Dunn TA, Wei S, ym. Ligand-independent androgen receptor variants derived from splicing of cryptic exons signify hormone-refractory prostate cancer. *Cancer Res* 2009;69:16–22.
- Haffner MC, Aryee MJ, Toubaji A, ym. Androgen-induced TOP2B-mediated double-strand breaks and prostate cancer gene rearrangements. *Nat Genet* 2010;42:668–75.
- Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer: I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* 1941;1:293–7.
- Montgomery RB, Mostaghel EA, Vessella R, ym. Maintenance of intratumoral androgens in metastatic prostate cancer: a mechanism for castration-resistant tumor growth. *Cancer Res* 2008; 68:4447–54.
- Leinonen KA, Tolonen TT, Bracken H, ym. Association of SPINK1 expression and TMPRSS2:ERG fusion with prognosis in endocrine-treated prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2010;16:2845–51.
- Linja MJ, Savinainen KJ, Saramäki OR, Tammela TL, Vessella RL, Visakorpi T. Amplification and overexpression of androgen receptor gene in hormone-refractory prostate cancer. *Cancer Res* 2001;61:3550–5.
- Liu W, Laitinen S, Khan S, ym. Copy number analysis indicates monoclonal origin of lethal metastatic prostate cancer. *Nat Med* 2009;15:559–65.
- Palanisamy N, Ateeq B, Kalyana-Sundaram S, ym. Rearrangements of the RAF kinase pathway in prostate cancer, gastric cancer and melanoma. *Nat Med* 2010;16:793–8.
- Porkka KP, Pfeiffer MJ, Waltering KK, Vessella RL, Tammela TL, Visakorpi T. MicroRNA expression profiling in prostate cancer. *Cancer Res* 2007;67:6130–5.
- Porkka KP, Visakorpi T. Molecular mechanisms of prostate cancer. *Eur Urol* 2004;45:683–91.
- Saramäki OR, Harjula AE, Martikainen PM, Vessella RL, Tammela TL, Visakorpi T. TMPRSS2:ERG fusion identifies a subgroup of prostate cancers with a favorable prognosis. *Clin Cancer Res* 2008;14: 3395–400.
- Scher HI, Beer TM, Higano CS, ym. Antitumour activity of MDV3100 in castration-resistant prostate cancer: a phase 1–2 study. *Lancet* 2010;375:1437–46.
- Taplin ME, Bubley GJ, Shuster TD, ym. Mutation of the androgen-receptor gene in metastatic androgen-independent prostate cancer. *N Engl J Med* 1995;332:1393–8.
- Taylor BS, Schultz N, Hieronymus H, ym. Integrative genomic profiling of human prostate cancer. *Cancer Cell* 2010;18:11–22.
- Tomlins SA, Laxman B, Varambally S, ym. Role of the TMPRSS2-ERG gene fusion in prostate cancer. *Neoplasia* 2008; 10:177–88.
- Tomlins SA, Rhodes DR, Perner S, ym. Recurrent fusion of TMPRSS2 and ETS transcription factor genes in prostate cancer. *Science* 2005;310:644–8.
- Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, ym. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med* 2003;349:215–24.
- Visakorpi T, Hyytinen E, Koivisto P, ym. In vivo amplification of the androgen receptor gene and progression of human prostate cancer. *Nat Genet* 1995;9:401–6.